

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-144190
(P2003-144190A)

(43) 公開日 平成15年5月20日 (2003.5.20)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード* (参考) |
|---------------------------|------|---------------|--------------|
| C 1 2 P 41/00 | | C 1 2 P 41/00 | F 4 B 0 6 4 |
| // (C 1 2 P 41/00 | | C 1 2 R 1:72 | |
| C 1 2 R 1:72) | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願2001-348620 (P2001-348620)

(22) 出願日 平成13年11月14日 (2001.11.14)

(71) 出願人 000004466

三菱瓦斯化学株式会社
東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

(72) 発明者 田村 豊

新潟県新潟市太夫浜新割182番地 三菱瓦
斯化学株式会社新潟研究所内

(74) 代理人 100117891

弁理士 永井 隆

Fターム(参考) 4B064 AD27 AE46 CA06 CB03 CC03
CC08 CD27 DA01

(54) 【発明の名称】 光学活性 S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 工業薬品、農薬または医薬品の製造中間体として有用な光学活性 S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を製造する。

【解決手段】 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルに、*Candida antarctica* 菌あるいは *Candida antarctica* 菌由来のリパーゼを作用させる。

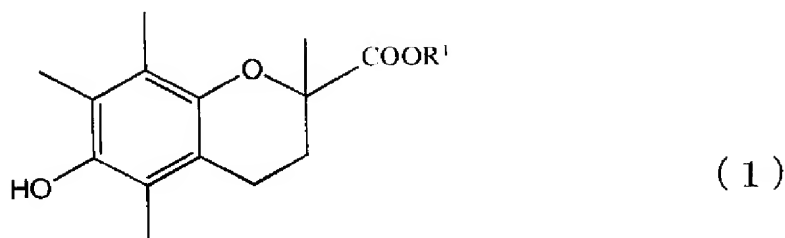
【効果】 少ない工程数で簡便で安価に製造することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルのR体S体混合物を立体選択的に加水分解して、式(2)で示されるS-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を立体

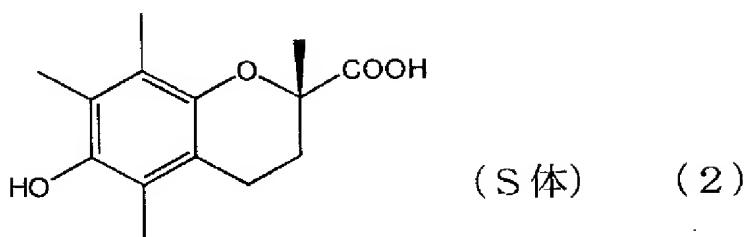
選択的に生成せしめる際に、*Candida antarctica*菌あるいは*Candida antarctica*菌由来のリパーゼを作用させることを特徴とする、光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造法。

【化1】



ただし、一般式(1)中のR¹炭素数1~4の低級アルキル基である。

【化2】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、式(2)で示される光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造法に関する。さらに詳しくは、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを生化学的に不斉加水分解して対応する光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を製造する方法に関する。光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸は、各種工業薬品、農薬、および医薬品の製造中間体として重要な物質である。

【0002】

【従来の技術】従来、S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の合成方法としては、(1)6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを動物肝臓由来のリパーゼを用い不斉加水分解する方法(米国特許第5348973号明細書参照)、(2)6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を光学分割する方法として、分割剤に光学活性なN-ベンジル-α-フェニルエチルアミンを使用して同種のジアステレオマーを析出させる例が知られている(特開平11-80149公報参照)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記

(1)の方法は、高価な動物肝臓由来のリパーゼを使用すること、収率が低いため工業的に有利な方法とはいえない。(2)の方法は、高価な光学活性N-ベンジル-α-フェニルエチルアミンを使用し、分割操作も煩雑である。本発明の目的は、従来技術における上記のような課題を解決し、光学活性な各種工業薬品、農薬、および医薬品の製造中間体として非常に重要な光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を、少ない工程数で安価に製造するための製造法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、リパーゼによる不斉加水分解により6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを光学分割する方法について鋭意検討を重ねた結果、*Candida antarctica*菌由来のリパーゼが当該エステルに対しては特異的に反応活性が極めて高く、さらに立体選択性に関して優れていることを見いだした。

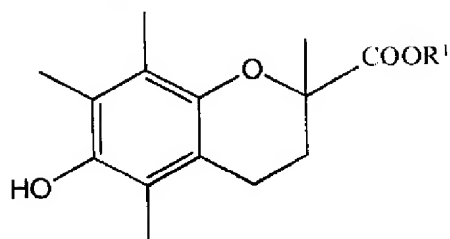
【0005】即ち、本発明は、一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルに、S-クロマンカルボン酸エステルを立体選択的に加水分解する活性を有する*Candida antarctica*菌の菌体あるいは*Candida antarctica*菌由来のリパーゼを作用させて、式(2)で示されるS-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を生成せしめることを特徴とする光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラ

メチルクロマン-2-カルボン酸の製造法に関する。本発明の反応は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの生化学的

加水分解反応である。

【0006】

【化3】

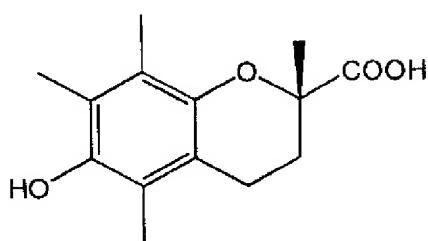


(1)

ただし、一般式(1)中のR¹炭素数1~4の低級アルキル基である。

【0007】

【化4】



(S体) (2)

【0008】

【発明の実施の形態】以下に本発明の詳細について説明する。前記の一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルのR¹は炭素数1~4の低級アルキル基であればよく、好ましくは、R¹はメチル基、エチル基である。

【0009】本発明の原料である一般式(1)で示される6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルは、R体S体の混合物である。R体とS体の混合比は等しくても異なってもよい。その製法および品質等に特に制限はなく、例えばラセミ体の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸をメタノールもしくはエタノールでエステル化する方法、または、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタアクリル酸の低級アルキルエステルを触媒の存在下に反応させる方法により、容易に得ることができる。

【0010】本発明では、Candida antarctica菌またはCandida antarctica菌由来のリパーゼを使用する。このリパーゼとしては、酵素の固定化されたもの、いわゆる固定化酵素(以下、このリパーゼを「固定化リパーゼ」と記す)が好適であり、ノボルディスク社より市販されているものが好適に使用できる。この固定化リパーゼは、動物肝臓由来のリパーゼあるいはCandida rugosa菌由来のリパーゼ(リパーゼAY、天野製薬(株)製)に比べて反応活性、特に立体選択性が高い。

【0011】反応は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルを水

及びリパーゼと効率よく接触させることにより行われる。反応には、水飽和した有機溶媒を使用することができる。有機溶媒としては、非プロトン性溶媒が好ましく、ヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル等が特に好適である。

【0012】本発明の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの生化学的加水分解反応の条件は、次の通りである。6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルの反応混合物中の濃度は、通常0.5~5wt%、好ましくは1~3wt%である。6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステルに対する固定化リパーゼの使用量重量比は、通常0.5~10、好ましくは3~7である。反応温度は、通常30~70℃、好ましくは40~60℃である。

【0013】本発明の反応で生成した光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸は、反応終了液から、例えば遠心分離あるいは膜濾過などの通常の固液分離手段によりリパーゼを除き、濃縮して固形物を得、ジクロルメタン等に溶かした後、トリエチルアミン等の塩基を加えて、光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸をアミン塩として水で抽出し、その後水溶液を塩酸等で酸性にし、析出または有機溶媒で抽出するといった方法により、光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を容易に分離することができる。

【0014】

【実施例】以下、本発明を実施例によってさらに具体的

に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0015】参考例1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

攪拌機、還流冷却器、および温度計を付した500mlの三ツ口フラスコに、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸(アルドリッチ試薬) 10g (42.4mM)、7%BF₃-メタノール200mlを加えた。常圧、攪拌下65℃で1時間の反応後、冷却した。次に、反応混合物をエバポレーターで濃縮し、析出した白色結晶を濾過し、さらにメタノールで洗浄し、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの白色結晶7.3g (29.2mM)を得た。

【0016】実施例1

光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

攪拌機、還流冷却器および温度計を付した200mlの三ツ口フラスコに、参考例1により製造した6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル1.0g (4mmol)、固定化リパーゼ(Novozym 435:ノボノルディスク社製) 5g、水1.0gおよびジイソプロピルエーテル100ml加えて、60℃で攪拌して24時間不斉加水分解を行った。

【0017】液クロで分析すると、加水分解反応率は39.3%であった。固定化リパーゼを濾過し、濾液に固定化リパーゼのアセトン洗浄液を加えた後、濃縮して固形物を得た。この固形物をジクロルメタンに溶かし、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸に対して過剰モル量のトリエチルアミンを加えた後、水を加えて抽出した。分液した水相に塩酸を加え酸性にし、析出した結晶を濾過して光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸0.26g (1.1mM)を得た。

【0018】6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルに対する収率は27.5モル%、S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルに対する収率は55モル%であった。また、光学活性S-6-

ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を、光学分割用キラルカラムを用いた液体クロマトグラフィーにより分析した結果、光学純度は98%eeであった。

【0019】実施例2

光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

攪拌機、還流冷却器および温度計を付した200mlの三ツ口フラスコに、参考例1により製造した6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル1.0g (4mmol)、固定化リパーゼ(Novozym 435:ノボノルディスク社製) 5g、水1.0gおよびジイソプロピルエーテル100ml加えて、50℃で攪拌して24時間不斉加水分解を行った。

【0020】液クロで分析すると、加水分解反応率は30.0%であった。固定化リパーゼを濾過し、濾液に固定化リパーゼのアセトン洗浄液を加えた後、濃縮して固形物を得た。この固形物をジクロルメタンに溶かし、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸に対して過剰モル量のトリエチルアミンを加えた後、水を加えて抽出した。分液した水相に塩酸を加え酸性にし、析出した結晶を濾過して光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸0.21g (0.89mM)を得た。

【0021】6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルに対する収率は22.2モル%、S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルに対する収率は44.5モル%であった。また、光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を、光学分割用キラルカラムを用いた液体クロマトグラフィーにより分析した結果、光学純度は98.5%eeであった。

【0022】

【発明の効果】光学活性な各種工業薬品、農薬または医薬品の製造中間体として非常に有用な光学活性S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を、少ない工程数で安価に製造することができる。